
Diseño y desarrollo de sesiones de laboratorio avanzadas en el ámbito de la Química Orgánica

TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN QUÍMICA

AUTORA: MARIA CRUZ SICILIA PERDIGUERO
DIRECTORAS: RAQUEL ANDREU SOLANO
MARÍA BLANCA ROS LATIENDA

FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
CURSO: 2018/2019



Departamento de
Química Orgánica
Universidad Zaragoza

Índice:

1. Introducción	1
2. Búsqueda y selección de experimentos	2
2.1 Fuentes bibliográficas	2
2.2 Criterios de selección	2
3. Desarrollo experimental	8
4. Elaboración del material docente	
4.1 Guion experimento A	20
4.2 Guion experimento B	21
4.3 Guion experimento C	22
4.4 Guion experimento D	22
4.5 Guion experimento E	23
5. Conclusiones	24
6. Referencias bibliográficas	25
7. Anexos	
7.1 Instrumentación	26
7.2 Espectros	27
7.3 Material complementario de (D2)	53

Resumen:

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es la propuesta de sesiones de laboratorio o seminario para asignaturas del Grado de Química de cuarto curso o estudios superiores, como por ejemplo el Máster de Química Molecular y Catálisis Homogénea, todas ellas en el ámbito de la Química Orgánica.

El primer paso ha consistido en una búsqueda bibliográfica en la revista *Journal of Chemical Education* de la American Chemical Society, dedicada a la docencia, y a continuación se ha realizado un proceso de selección de varios experimentos, de tal manera que los elegidos fueran adecuados a los contenidos estudiados en dichas asignaturas y teniendo en cuenta todos los aspectos necesarios (reactivos, condiciones, precauciones y cuestiones de seguridad).

Una vez seleccionados, se llevaron a cabo en el laboratorio. Realizamos ligeras modificaciones, siempre pensando en las mejoras para el alumno, y una caracterización completa de cada uno de los compuestos que intervienen en cada experimento.

Tras desarrollar los experimentos, se ha elaborado todo el material docente necesario para llevar a cabo estas prácticas, guiones aptos tanto para alumnos como profesores y cuestiones previas o posteriores a las sesiones.

Los experimentos podrán ser incorporados como sesiones prácticas o podrán ser propuestos en forma de seminario.

Abstract:

The objective of this Project is the proposal of laboratory sessions or seminars for subjects of the Degree in Chemistry (fourth year) or higher studies, such as the Master's Degree in Molecular Chemistry and Homogeneous Catalysis, all of them in the field of Organic Chemistry. The first step has been a bibliographic search in the Journal of Chemical Education of the American Chemical Society, dedicated to teaching, and then, a process of selection of several experiments was carried out, so that the chosen ones were appropriate to the contents studied in these subjects, and taking into account all the necessary aspects (reagents, conditions, precautions and safety issues). Once selected, they were carried out in the laboratory. We have made slight modifications, always thinking about improvements for the student, and a complete characterization of all compounds involved in each experiment. After developing the experiments, all the teaching material necessary to carry out these practices has been prepared: scripts suitable for both students and teachers and questions related with the sessions (for before or after the experiments). Experiments may be incorporated as practical sessions or may be proposed in the form of seminars.

Abreviaturas:

CCF: Cromatografía por capa fina

COSY: Correlación espectroscópica bidimensional protón/protón

¹³C-RMN: Resonancia Magnética nuclear de carbono

DTPB: peróxido de *diterc*-butilo

HMQC: Correlación cuántica múltiple heteronuclear

¹H-RMN: Resonancia Magnética nuclear de protón

IR: Espectroscopía de Infrarrojo

JCE: Journal of Chemical Education de la American Chemical Society

MS: Espectrometría de masas

p.eb: punto de ebullición

p.f: punto de fusión

Rdto: rendimiento

S.I: Supporting information

TFG: Trabajo de Fin de Grado

UV: Ultravioleta

1.INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN:

El Grado de Química de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza tiene varias asignaturas en las que se realizan prácticas relacionadas con la Química Orgánica, todas ellas en cursos previos al cuarto curso.

En ellas se adquieren las habilidades básicas para llevar a cabo procesos de síntesis, aislamiento, purificación e interpretación de espectros (^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR) para la caracterización estructural de los productos sintetizados.

En el curso 2016-2017, la alumna Sofía Minguillón Mancebón presentó el Trabajo Fin de Grado (TFG) titulado *“Diseño y desarrollo de sesiones de laboratorio para estudiantes del Grado en Química: Una visión diferente del laboratorio de Química Orgánica”*^[1] en el que se diseñaron nuevas sesiones de laboratorio para las asignaturas del Grado en Química *Laboratorio de Química* (2º curso) y *Química Orgánica II* (tercer curso). En la actualidad dos de dichas sesiones están incorporadas en las prácticas de Química Orgánica II, y de una tercera, se ha incorporado la colección de espectros a dichas prácticas.

Este resultado, muy satisfactorio, ha llevado al planteamiento de este nuevo TFG. Así, el objetivo principal de este TFG es llevar a cabo sesiones de laboratorio dirigidas a asignaturas, la mayoría de ellas sin prácticas, todas ellas relacionadas con la Química Orgánica como son:

- Ciencia de los materiales (4º curso)
- Caracterización estructural:
 - Determinación estructural (4º curso)
 - Técnicas de caracterización estructural (Máster Química Molecular y Catálisis Homogénea)
- Química orgánica sintética:
 - Ampliación de química orgánica (4º curso)
 - Estrategias en síntesis orgánica avanzada (Máster Química Molecular y Catálisis Homogénea)
- Química supramolecular (Máster Química Molecular y Catálisis Homogénea)

El plan de trabajo establecido ha sido el siguiente:

1) Búsqueda y selección de experimentos.

La primera etapa se basa en un proceso de selección de diferentes experimentos extraídos de la revista *Journal of Chemical Education* (JCE), cuyos contenidos sean adecuados para el nivel del alumno y para las asignaturas previamente mencionadas.

2) Desarrollo experimental.

En esta etapa se plantea llevar a cabo en el laboratorio los experimentos elegidos, realizar modificaciones si es necesario o añadir técnicas alternativas de caracterización a los diferentes procesos, siempre pensando en el máximo aprovechamiento de la sesión por parte del alumno. Además se han caracterizado por completo los productos obtenidos en todos los experimentos (p.f, IR, RMN, MS, etc.).

3) Elaboración del material docente.

Por último, procedemos a la elaboración de guiones de cada uno de los experimentos que ayudarán tanto a los alumnos como a los profesores a llevar a cabo las prácticas de una forma correcta y ordenada; también aportaremos cuestiones, iniciales o finales, sobre la práctica.

2.BÚSQUEDA Y

SELECCIÓN DE

EXPERIMENTOS

2. BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE EXPERIMENTOS:

Para elegir los experimentos, hay que plantearse: ¿Dónde buscar? ¿Cómo elegir? Estos dos aspectos se tratan a continuación:

2.1: Fuentes bibliográficas:

Se ha optado por la revista *Journal of Chemical Education* de la American Chemical Society (identificada como JCE a lo largo de la memoria), que tiene publicaciones del ámbito de la química dedicadas a la docencia. El periodo de consulta ha sido 2016-2018.

2.2: Criterios de selección:

Para llevar a cabo la selección de los experimentos se han establecido los siguientes criterios:

- Variedad en las diferentes sesiones de laboratorio adecuadas a las diversas asignaturas a las que nos dirigimos.
- Técnicas y procedimientos aptos y de carácter formativo para ser realizados por los alumnos en el laboratorio sin demasiado grado de complejidad.
- Tener en cuenta los posibles peligros que puedan aparecer durante la práctica, así como las precauciones que se deben tener en cuenta durante su desarrollo, tanto por parte de los profesores como por parte de los alumnos.
- Por último, mis gustos e inquietudes, dentro del ámbito de las asignaturas en las que están centradas las sesiones.

En la siguiente tabla (Tabla 2.1) se recogen todos los experimentos analizados tras una exhaustiva búsqueda, y en base a los criterios anteriormente comentados se escogen los experimentos más adecuados:

Tabla 2.1: Selección de experimentos de la publicación Journal of Chemical Education (2016-2018)

Artículo	Referencia (*)	Asignatura idónea	Tipo de práctica
Transferencia fotoquímica de la plata	J. Chem. Educ. 2018, 95, 2034–2040	Ciencia de los Materiales.	Síntesis de nanoesferas de plata.
Introducción a las aplicaciones médicas de hidrogeles reticulados con material no toxico	J. Chem. Educ. 2018, 95, 2068–2070	Ciencia de los materiales.	Reticulación de un polímero y posterior ruptura inducida por diferentes moléculas.
Caracterización estructural de una mezcla compleja	J. Chem. Educ. 2018, 95, 2046–2049	Determinación estructural y Estrategias en síntesis orgánica avanzada.	Síntesis, determinación por RMN y selección de disolventes.
Reacción por acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyara (Cat.Pd)	J. Chem. Educ. 2018, 95, 2081–2085	Estrategias en síntesis orgánica avanzada y Determinación estructural.	Diseño de una reacción de Suzuki y posterior caracterización.
Ciclopropanación organocatalítica	J. Chem. Educ. 2018, 95, 1832–1839	Determinación estructural.	Análisis por RMN.
Estructuras metálicas de ciclodextrina	J. Chem. Educ. 2018, 95, 1636–1641	Ciencia de los Materiales.	Síntesis de CD MOF y posterior uso de MOF para eliminar contaminantes.
Electroquímica en la oxidación	J. Chem. Educ. 2018, 95, 1648–1653	Ampliación de química orgánica.	Reacciones redox: síntesis y estudio electroquímico.
Calorimetría diferencial de barrido con mezclas de polímeros	J. Chem. Educ. 2018, 95, 1192–1197	Ciencia de los materiales.	Calorimetría de barrido diferencial para ver el comportamiento térmico de polímeros.
Espectroscopia vibracional de alquinos	J. Chem. Educ. 2018, 95, 1205–1210	Técnicas de caracterización estructural avanzadas y Determinación estructural.	Análisis de espectros vibracionales (infrarrojos y Raman).
Óxido de grafeno reducido	J. Chem. Educ. 2018, 95, 1012–1017	Estrategias en síntesis orgánica avanzada y Ampliación de química orgánica.	Caracterización de diferentes óxidos de grafeno.

Tabla 2.1: Continuación

Artículo	Referencia (*)	Asignatura idónea	Tipo de práctica
Reactividad N,O- acetales cíclicos contra O,O acetales cíclicos	J. Chem. Educ. 2018, 95, 1045–1049	Estrategias en síntesis orgánica avanzada y Ampliación de química orgánica.	Comparación de la reactividad de 2 heterociclos.
Funcionalización por Iridio	J. Chem. Educ. 2018, 95, 1050–1053	Ampliación de química orgánica.	Funcionalización C – H mediada por iridio (III), los intermedios son fácilmente aislables y se caracterizan por RMN.
Ligandos P-dadores y sus complejos de metales de transición	J. Chem. Educ. 2018, 95, 1054–1059	Técnicas de caracterización estructural avanzadas.	Determinación de factores que afectan a los ligandos fósforo por RMN.
Acoplamiento de Sonogashira (Cat. Pd)	J. Chem. Educ. 2018, 95, 1078–1081	Ampliación de química orgánica, Estrategias en síntesis orgánica avanzada y Determinación estructural.	Procedimiento llevado a cabo por diferentes métodos y posterior caracterización de los productos.
Reacción de Grignard	J. Chem. Educ. 2018, 95, 438–444	Estrategias en síntesis orgánica avanzada y Determinación estructural.	Síntesis y estudio de la regioselectividad y estereoselectividad de los compuestos.
Espuma polimérica	J. Chem. Educ. 2018, 95, 419–422	Ciencia de los materiales.	Polimerización por condensación.
Nanopartículas de octadietilcrosilano	J. Chem. Educ. 2018, 95, 320–325	Estrategias en síntesis orgánica avanzada y Ampliación de química orgánica.	Litografía de partículas.
Materiales Magnéticos	J. Chem. Educ. 2018, 95, 121–125	Ciencia de los materiales.	Síntesis y demostración de propiedades magnéticas.
Adiciones asimétricas de aldol	J. Chem. Educ. 2018, 95, 158–163	Ampliación de química orgánica y Estrategias en síntesis orgánica avanzada.	Comparación de la efectividad de diferentes catalizadores
Aminación con un catalizador de Rodio	J. Chem. Educ. 2018, 95, 2243–2248	Ampliación de química orgánica y Estrategias en síntesis orgánica avanzada.	Comparación de diferentes reacciones de inserción por medio de un catalizador.

Tabla 2.1: Continuación

Artículo	Referencia (*)	Asignatura idónea	Tipo de práctica
Hidrogeles	J. Chem. Educ. 2017, 94, 1766-1771	Ciencia de los materiales.	Síntesis de agentes reticulantes.
Arcillas	J. Chem. Educ. 2017, 94, 1772-1779	Ciencia de los materiales.	Polimerización por radicales y medida del módulo de Young.
Poliestireno	J. Chem. Educ. 2017, 94, 1790-1793	Ciencia de los materiales.	Polimerización de estireno y cálculo del peso molecular promedio.
Actividad catalítica en la reacción de Suzuki	J. Chem. Educ. 2017, 94, 786-789	Estrategias en síntesis orgánica avanzada y Ampliación de química orgánica.	Determinar el efecto de los ligandos de fosfina sobre la formación de los productos de níquel y su actividad catalítica.
Nanopartículas de Au	J. Chem. Educ. 2017, 94, 510-514	Estrategias en síntesis orgánica avanzada y Ampliación de química orgánica.	Método de síntesis de pulverización de oro de baja energía junto con un solvente eutéctico.
Síntesis y caracterización de un heterociclo	J. Chem. Educ. 2017, 94, 388-391	Estrategias en síntesis orgánica avanzada y Técnicas de caracterización estructural avanzadas.	Síntesis de un heterociclo con un N puente y posterior caracterización.
Determinación del exceso de un enantiómero	J. Chem. Educ. 2017, 94, 79-84	Técnicas de caracterización estructural avanzadas.	Caracterización del exceso enantiomérico por medio de conjuntos supramoleculares quirales.
Polímeros y enlaces cruzados: experimento de CORE	J. Chem. Educ. 2016, 93, 1599-1605	Ciencia de los materiales.	Experimento de polímeros y enlaces cruzados a través de un nuevo ciclo de aprendizaje: CORE (observación química, representaciones y experimentación).
Síntesis y caracterización de un compuesto desconocido	J. Chem. Educ. 2016, 93, 1637-1641	Determinación estructural, Ampliación de química orgánica y Técnicas de caracterización estructural avanzadas.	Caracterización de compuestos mediante diferentes técnicas.

Tabla 2.1: Continuación

Artículo	Referencia (*)	Asignatura idónea	Tipo de práctica
Síntesis de polímeros y modificación posterior a materiales fluorescentes	J. Chem. Educ. 2016, 93, 1452–1459	Ciencia de los materiales.	Polimerización por radicales y posteriores modificaciones para obtener polímeros fluorescentes.
Ciclopropanación organocatalítica (E) – Dec-2-enal	J. Chem. Educ. 2018, 95, 1832–1839	Técnicas de caracterización estructural avanzadas.	Determinación de la diastereoselectividad.
Síntesis y caracterización de tetraéteres de calixareno	J. Chem. Educ. 2016, 93, 372–375	Química supramolecular y Determinación estructural.	Visualización de la movilidad conformacional de un macrociclo mediante H-RMN a través de interacciones huésped-anfitrión.
Síntesis de un organocatalizador de imidazolinona y su aplicación en una cicloadición Diels-Alder.	J. Chem. Educ. 2016, 93, 1626–1630	Estrategias en síntesis orgánica avanzada y Técnicas de caracterización estructural avanzadas.	Síntesis, caracterización y comparación de rendimiento de un organocatalizador con un catalizador quirral comercial.

(*): Estos artículos no están contemplados en el apartado de referencias bibliográficas, pero con la información indicada, se pueden localizar fácilmente.

Según los criterios anteriormente citados (variedad en las diferentes sesiones de laboratorio, técnicas y procedimientos aptos y de carácter formativo, cuestiones de seguridad durante la práctica, mis gustos e inquietudes) y teniendo en cuenta el coste y disponibilidad del material, se han seleccionado finalmente los siguientes artículos:

A) Síntesis y caracterización de 1,4-dihidro-3,1-benzoxazinas y 1,2,3,4-tetrahidroquinazolininas: Un experimento de determinación de una estructura desconocida.^[2]

Asignatura: Determinación estructural (4º curso), Ampliación de química orgánica (4º curso) y Técnicas de caracterización estructural avanzadas (Máster de química molecular y catálisis homogénea).

Propuesta: Sesión experimental y seminario para estudiar los espectros.

B) Habilitar a los estudiantes para diseñar y evaluar procedimientos de síntesis: Un proyecto de acoplamiento de Sonogashira para laboratorio avanzado.^[3]

Asignatura: Ampliación de química orgánica (4º curso), Estrategias en síntesis orgánica avanzada (Máster de química molecular y catálisis homogénea) y Determinación estructural (4º curso).

Propuesta: Sesión experimental de laboratorio.

C) Síntesis y caracterización de tetraéteres de calixareno: Un ejercicio de química supramolecular para el laboratorio de Química Orgánica.^[4]

Asignatura: Determinación estructural (4º curso) y Química supramolecular (Máster de química molecular y catálisis homogénea).

Propuesta: Seminario: preparación de muestras y estudio de los espectros.

D) Síntesis de poliestireno y determinación del peso molecular mediante análisis de grupos terminales por ^1H -RMN.^[5]

Asignatura: Ciencia de los materiales (4º curso).

Propuesta: Sesión experimental de laboratorio y seminario para estudiar los espectros.

E) Introducción a los estudiantes de las aplicaciones médicas de hidrogeles reticulados utilizando materiales no tóxicos y experimentos adecuados para muchos entornos.^[6]

Asignatura: Ciencia de los materiales (4º curso).

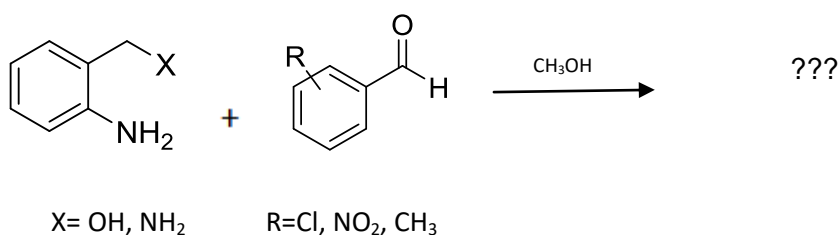
Idea: Sesión experimental de laboratorio.

3.DESARROLLO

EXPERIMENTAL

3.DESARROLLO EXPERIMENTAL:

A) Síntesis y caracterización de 1,4-dihidro-3,1-benzoxazinas y 1,2,3,4-tetrahydroquinazolinas: Un experimento de determinación de una estructura desconocida.^[2]



Esquema 3.1

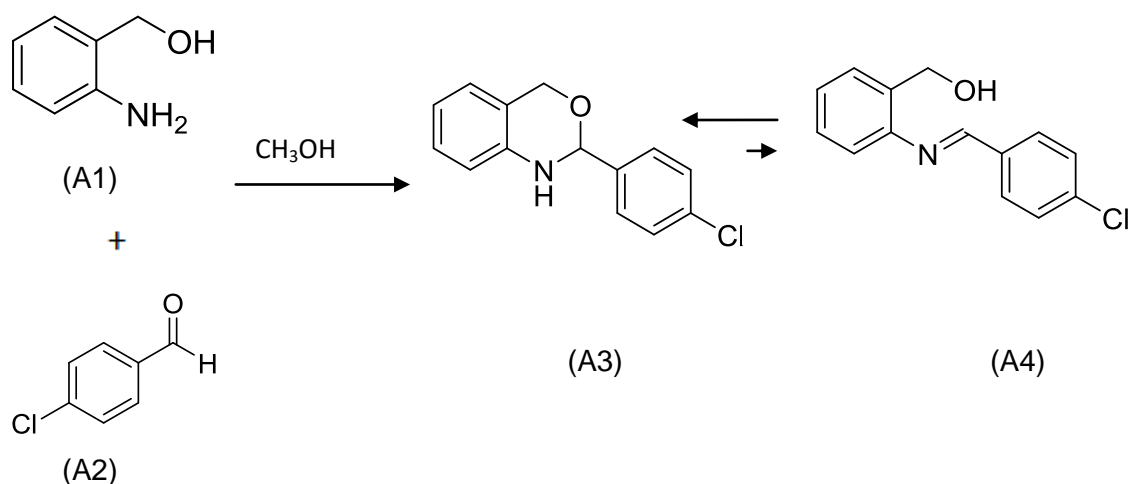
En este experimento se jugaba con la posibilidad de utilizar distintos productos de partida, obteniéndose así diferentes productos finales, de tal manera que el alumno puede determinar su estructura por medio de diferentes técnicas espectroscópicas (MS, ¹H-RMN, COSY, ¹³C-RMN, HMQC, p.f. e IR).

Las reacciones son sencillas de llevar a cabo, así como las purificaciones, y se puede hacer más hincapié en la determinación de la estructura final.

Es importante tener en cuenta la posibilidad de estudiar una tautomería compuesto cíclico-imina, dependiendo del sustituyente R del aldehído: la tautomería aparece para R= Cl, CH₃.

Por ello, hemos elegido dos combinaciones diferentes (reacción 1 y 2), variando el producto inicial (X= OH, NH₂) y la naturaleza del sustituyente R (NO₂, Cl), para observar la presencia del tautómero imina y estudiarla mediante resonancia.

Reacción 1:



Esquema 3.2

Tabla 3.1	Procedimiento descrito ^[2]	Procedimiento realizado
Reactivos	A1: 0,40 g (3,25 mmol) A2: 0,46 g (3,27 mmol)	✓
Disolvente	Metanol	✓
Tiempo/ Temperatura	Una noche a temperatura ambiente	El procedimiento descrito y 2 horas. ^[7]

Tratamiento	Eliminación del disolvente en el rotavapor	✓
Purificación	Recristalización en etanol	✓
Caracterización	¹ H-RMN, ¹³ C-RMN, COSY, HMQC, MS, IR	Todo lo descrito y p.f.

Los productos han sido caracterizados y los resultados han sido los siguientes:

•**A1: (2-aminofenil) metanol**

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3,40 (s ancho, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,68 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,72 (td, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,14 (td, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 64,3, 116,1, 117,9, 124,8, 129,2, 129,4, 145,3.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3397 (OH), 1609, 1590, 1505 (C=C, Ar).

•**A2: 4-clorobenzaldehído**

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,48-7,51 (m, 2H), 7,80-7,83 (m, 2H), 9,97 (s, 1H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 129,5, 130,9, 134,8, 141,0, 190,1.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2924, 2854 (O=C-H), 1703 (C=O), 1594, 1574 (C=C, Ar).

•**A3: 2-(4-clorofenil)1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina y A4: E-(2-((4-clorobenciliden)amino)fenil)metanol**

Observamos que al realizar el ¹H-RMN y ¹³C-RMN del producto final aparecen señales que nos corroboran que tenemos el tautómero imina, son las que aparecen en negrita en la descripción del ¹H-RMN.

La proporción es compuesto cíclico/ imina 95,7/4,3 después de la recristalización.

p.f. teórico:^[7a] 134 -135°C; p.f. obtenido: 131°C.

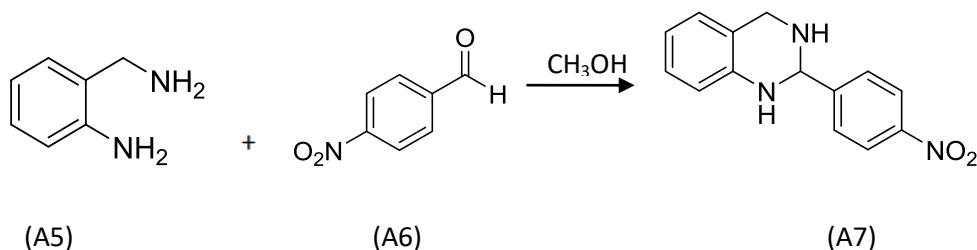
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) **3,73 (t, 1H)**, 4,06 (s ancho, 1H), **4,83 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H)**, 4,93 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 6,87 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,13 (td, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,30 (m, 2H), **7,46 – 7,48 (m, 2H)**, 7,56 – 7,46 (m, 2H), **7,82 – 7,84 (m, 2H)**, **8,47 (s, 1H)**.

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 67,6, 84,5, 117,3, 120,2, 122,3, 125,1, 126,9, 127,6, 128,0, 128,1, 128,8, 129,3, 130,1, 134,9, 137,7, 141,3, 149,1, 158,3.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3329 (NH), 1611, 1600, 1592 (C=C, Ar).

HRMS (ESI⁺): (m/z) 268,0491 [M+Na]⁺; calculado para C₁₄H₁₂ClNNaO 268,0500; 228,0569 [M-OH]⁺.

Reacción 2:



Esquema 3.3

Tabla 3.2	Procedimiento descrito^[2]	Procedimiento realizado
Reactivos	A5: 0,40 g (3,25 mmol) A6: 0,49 g (3,22 mmol)	✓

Tabla 3.2	Procedimiento descrito ^[2]	Procedimiento realizado
Disolvente	Metanol	✓
Tiempo/ Temperatura	Una noche a temperatura ambiente	Procedimiento descrito y 2 horas. ^[7]
Tratamiento	Eliminación del disolvente en el rotavapor	✓
Purificación	Recristalización en metanol/H ₂ O	✓
Caracterización	¹ H-RMN, ¹³ C-RMN, COSY, HMQC, MS, IR	Todo lo descrito y p.f

Los productos han sido caracterizados y los resultados han sido los siguientes:

•**A5: 2-aminometilanilina**

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,32 (s ancho, 2H), 3,90 (s ancho, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,65-6,73 (m, 2H), 7,02-7,15 (m, 2H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 45,1, 115,9, 118,0, 126,2, 128,3, 129,1, 146,4.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3402, 3354 (NH₂), 1642, 1600, 1579 (C=C, Ar).

•**A6: 4-nitrobenzaldehído**

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,04-8,12 (m, 2H), 8,36-8,44 (m, 2H), 10,16 (s, 1H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 190,3, 151,1, 140,0, 130,5, 124,3.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3108 (Csp²-H), 1704 (C=O), 1609 (C=C, Ar), 1545 y 1349 (NO₂).

•**A7: 2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina**

p.f. teórico:^[8] 105-107 °C; p.f. obtenido: 106 °C

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,94 (s ancho, 1H), 3,89 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,26 (s ancho, 1H), 5,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,01-7,13 (m, 1H), 7,67-7,75 (m, 2H), 8,18-8,27 (m, 2H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 68,4, 115,4, 118,8, 121,4, 123,9, 126,3, 127,6, 127,9, 142,7, 147,8, 148,7.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3340 (N-H), 1608, 1587, 1493 (C=C, Ar), 1514, 1345 (NO₂).

HRMS (ESI⁺): (m/z) 278,0891 [M+Na]⁺; calculado para C₁₄H₁₃N₃NaO₂ 278,0900; 256,1078 [M+H]⁺; calculado para C₁₄H₁₄N₃O₂ 256,1081; 239,0812 [M-NH₂]⁺.

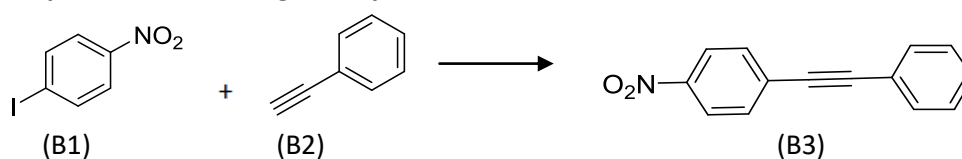
El procedimiento experimental se llevó a cabo según el artículo de referencia^[2] sin dificultad. En dicho artículo, se hacía constar que las reacciones se podían llevar a cabo en dos horas.^[7] Las repetimos con ese tiempo, obteniendo rendimientos similares. Este aspecto es importante de cara a la sesión práctica con los alumnos.

Un dato de interés sobre este experimento es que no se puede seguir la reacción por CCF porque los productos se descomponen.

Para los compuestos A3 y A7 se mejoraron los rendimientos descritos en el artículo de referencia.

A3: 63% obtenido, frente al 59% descrito; A7: 54% obtenido, frente al 51% descrito.

B) Habilitar a los estudiantes para diseñar y evaluar procedimientos de síntesis: Un proyecto de acoplamiento de Sonogashira para laboratorio avanzado.^[3]



Esquema 3.4

Esta práctica sirve para trabajar la reacción de acoplamiento de Sonogashira y estudiar varias condiciones de reacción.

En el artículo^[3] en el que nos hemos basado el alumno debía buscar condiciones para llevar a cabo una reacción de Sonogashira (disolvente, base, catalizador, co-catalizador y temperatura), ponerlas en común, elegir un método y contrastarlo con otro propuesto en la “Supporting Information” (S.I.) del artículo. En nuestro caso, hemos elegido dos de los tres procedimientos propuestos.

Las reacciones son sencillas y se pueden seguir por CCF.

Es importante la purificación por cromatografía en columna. Al llegar a este punto de su formación, el alumno sólo ha realizado una purificación por este método (en la asignatura de Laboratorio de Química de 2º curso), siendo un método muy habitual en un laboratorio de Química Orgánica.

Procedimiento 1: *Pd(OAc)₂, Cul, piperazina: Reflujo en etanol*^[9]

El orden de adición de los reactivos fue el indicado en el material de la S.I: B1, etanol, piperazina, Cul, B2, Pd(OAc)₂.

Tabla 3.3	Procedimiento descrito ^[9]	Procedimiento realizado
Reactivos	B1: 1,87 mmol (0,46 g) B2: 2,5 mmol (0,26 g) Piperazina: 4,64 mmol (0,4 g) Cul: 0,105 mmol (0,02 g) Pd(OAc) ₂ : 15 mg	✓
Disolvente	Etanol	✓
Tiempo	30 minutos, seguimiento por CCF.	En 1h y 15 min la reacción había terminado.
Cromatografía por capa fina	5% acetato de etilo y 95% pentano y cámara de yodo	3% acetato de etilo y 97% hexano
Reacción	Reflujo con argón	✓
Tratamiento	Eliminación del disolvente en el rotavapor	✓
Purificación	Cromatografía en columna Eluyente: 97:3 Hexano: Acetato de etilo	Cromatografía en columna Eluyente: 98:2 Hexano: Acetato de etilo
Caracterización	¹ H-RMN, ¹³ C-RMN, MS, IR	Todo lo descrito y p.f.

Procedimiento 2: *Pd(OAc)₂, NaOH, H₂O: acetona a 60°C*^[10]

El orden de adición de los reactivos fue el indicado en el material de la S.I: NaOH, Pd(OAc)₂, H₂O, acetona y por último B1 y B2.

Tabla 3.4	Procedimiento descrito ^[10]	Procedimiento realizado
Reactivos	B1: 1 mmol (0,122 g) B2: 1,2 mmol (0,249 g) NaOH: 2 mmol (0,08 g) Pd(OAc) ₂ : 5 mg	✓
Disolvente	Acetona y agua	✓
Tiempo	1 hora	✓

Tabla 3.4	Procedimiento descrito	Procedimiento realizado
Cromatografía por capa fina	5% acetato de etilo y 95% pentano y cámara de yodo	70% Hexano y 30% Diclorometano
Reacción	Reflujo	✓
Tratamiento	Extracción con acetato de etilo y secado con MgSO ₄ y eliminación del disolvente en el rotavapor	✓
Purificación	Cromatografía en columna Eluyente: 97:3 Hexano: Acetato de etilo	Cromatografía en columna Eluyente: 98:2 Hexano: Acetato de etilo
Caracterización	¹ H-RMN, ¹³ C-RMN, MS, IR	Todo lo descrito y p.f.

Los productos han sido caracterizados y los resultados han sido los siguientes:

• **B1: 1-iodo-4-nitrobenceno**

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,87-7,98 (m, 4H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 102,7, 124,9, 138,7, 147,8.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1594, 1571(C=C, Ar), 1512, 1339 (NO₂).

• **B2: fenilacetileno**

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3,15 (s, 1H), 7,31-7,45 (m, 3H), 7,53-7,63 (m, 2H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 77,4, 83,8, 122,3, 128,4, 128,9, 132,2.

• **B3: 1-nitro-4-(feniletinil)-benceno**

p.f. teórico: ^[11] 120-121 °C; p.f. obtenido: 127,5 °C

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,34-7,45 (m, 3H), 7,51-7,61 (m, 2H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,19-8,26 (m, 2H).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 87,6, 94,7, 122,1, 123,7, 128,6, 129,3, 130,3, 131,9, 132,3, 147,0.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2213 (C≡C), 1594 (C=C, Ar), 1501, 1339 (NO₂).

HRMS (APPI⁺): (m/z) 223,0636 [M]⁺; calculado para C₁₄H₉NO₂ 223,0628.

La reacción fue seguida por CCF, pero se ajustó el eluyente, ya que los Rf's del producto B1 y del final B3, eran muy similares y próximos a 0,9. La cámara de yodo tampoco ayudó ya que no se observaba ningún cambio.

Tras la columna, las fracciones fueron analizadas por CCF y posteriormente por ¹H-RMN. Confirmada la identidad del producto final, se llevó a cabo el resto de la caracterización.

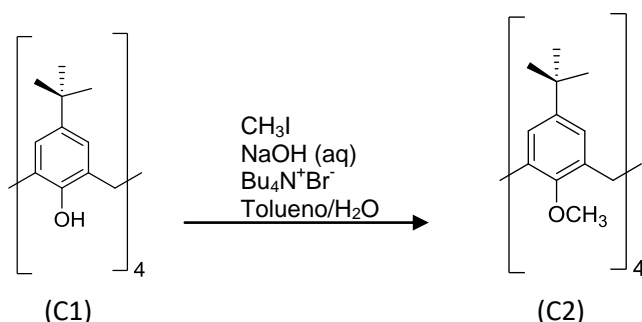
Ambos procedimientos fueron repetidos en dos ocasiones, y consideramos que es preferible el n°2: no es necesaria la sal de cobre y se utiliza NaOH como base, en lugar de piperazina (tóxica y corrosiva). Además, el rendimiento obtenido es ligeramente mayor (38% (n°1) y 43% (n°2)).

C) Síntesis y caracterización de tetraéteres de calixareno: Un ejercicio de química supramolecular para el laboratorio de Química Orgánica.^[4]

En esta práctica se sintetiza un derivado de un oligofenol macrocíclico (calixareno) mediante una reacción S_N2, posteriormente se estudia su estructura, principalmente mediante ¹H-RMN, aunque también se han realizado otras técnicas espectroscópicas.

Al formarse un complejo de C2 con el catión sodio (ion de tamaño adecuado), la movilidad conformacional del macrociclo se reduce y el espectro de ¹H-RMN se simplifica en gran medida

respecto del producto final C2, debido a las interacciones huésped-anfitrión. En cambio, con potasio, al ser un ion más grande eso no ocurre, ya que no entra en la cavidad central.



Esquema 3.5

Además, esta práctica permite hacer ver a los alumnos que la reactividad de una macromolécula es similar a la de una molécula pequeña y estudiar el papel de la simetría a la hora de simplificar el espectro de ^1H -RMN.

Tabla 3.5	Procedimiento descrito ^[4]	Procedimiento realizado
Reactivos	C1: 0,3 mmol (0,22g) CH ₃ I: 6 mmol (0,4 mL) Bu ₄ N ⁺ Br ⁻ : 0,09 mmol (0,029 g) NaOH (ac) 50% w/w: 1,05 g en 1 mL	✓
Disolvente	Tolueno	✓
Tiempo	3 horas	✓
Cromatografía en capa fina	No realiza	Eluyente 100% cloruro de metileno (del producto final ya filtrado a vacío)
Reacción	Reflujo	✓
Tratamiento	1º) Lavado con H ₂ O/HCl 1M/ H ₂ O y secado con MgSO ₄ 2º) Eliminación del disolvente en el rotavapor 3º) Triturar con metanol en frío y filtración por vacío	✓
Caracterización	^1H -RMN, ^{13}C -RMN, MS, IR	Todo lo descrito y p.f.

Los productos han sido caracterizados y los resultados han sido los siguientes:

• **C1: *terc*-butil calix[4]areno**

^1H -RMN (400 MHz, CDCl₃ seco): δ (ppm) 1,21 (s, 36H), 3,49 (d, J = 13,9 Hz, 4H), 4,26 (d, J = 13,9 Hz, 4H), 7,05 (s, 8H), 10,34 (s, 4H).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 31,4, 32,6, 34,0, 125,9, 127,7, 144,4, 146,7.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3152 (OH, ancha), 1605, 1500 (C=C, Ar).

• **C2: *terc*-butilcalix[4]areno tetrametil éter**

p.f. teórico:^[12] 242-243°C; p.f. obtenido: 245,5°C // Rdto. obtenido: 63%

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 seco/ CD_3CN 1:1 + **NaI**): δ (ppm) 0,83 (s, 9H), 3,11 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,89 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 6,89 (s, 2H).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3 seco/ CD_3CN 1:1): δ (ppm) 28,6, 29,9, 33,2, 63,6, 125,1, 133,7, 147,6, 149,7.

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 1603, 1585 (C=C, Ar).

HRMS (ESI^+): (m/z) 727,4670 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{64}\text{NaO}_4$ 727,4697.

Este experimento fue llevado a cabo como indicaba el artículo^[4] sin dificultad, no fue necesaria una purificación y esto simplificaba mucho más la práctica.

Es importante hacer hincapié en la preparación de muestras de RMN así como en los espectros de ^1H -RMN obtenidos, para observar la simplificación del espectro al formarse un complejo con un catión con el tamaño adecuado (Na^+). El resultado es un espectro mucho más sencillo con señales más definidas. A continuación se presentan (Figuras 3.1 y 3.2) los espectros de ^1H -RMN para observar las diferencias.

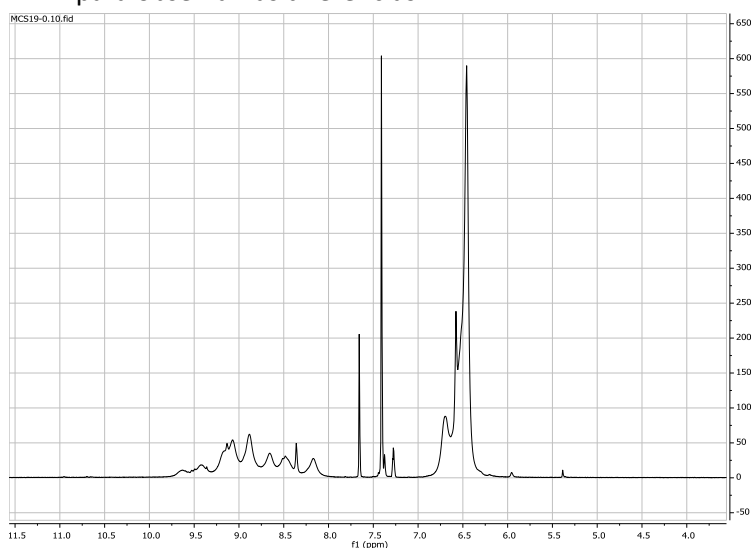


Figura 3.1 (^1H -RMN del compuesto C2. Disolvente: $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$)

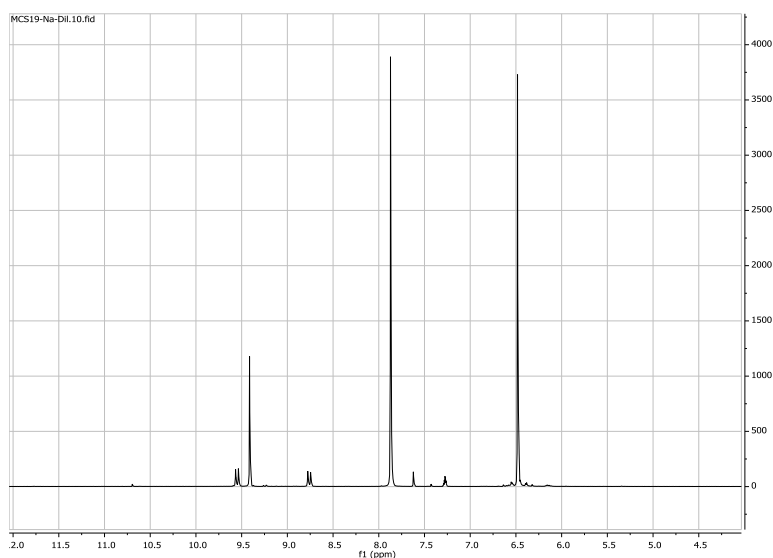
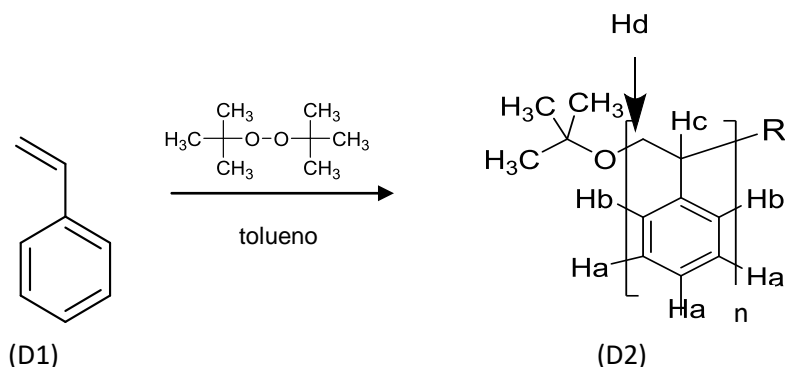


Figura 3.2 (^1H -RMN del compuesto C2 tras adición de NaI. Disolvente: $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{CN}$)

D) Síntesis de poliestireno y determinación del peso molecular mediante análisis de grupos terminales por ^1H -RMN.^[5]



Esquema 3.6

En esta práctica se sintetiza poliestireno (PS) a través de una polimerización por radicales libres utilizando como iniciador *di-tert*-butil peróxido (DTPB). Esta parte sintética se combina con la determinación del peso molecular promedio vía análisis de los grupos terminales a través del espectro de ^1H -RMN. El uso de este iniciador en concreto permite tomar como referencia en el espectro la señal de los grupos metilo (integral=9) a 1,2 ppm.

El alumno, además, puede profundizar, por un lado en los mecanismos de terminación de la cadena y por otro, en diferentes metodologías para el cálculo de los pesos moleculares promedio.

La fórmula utilizada para el cálculo de n (grado de polimerización) es la siguiente:^[5]

$$n_{PS} = \frac{\sum m_i \cdot \frac{I_i}{P_i}}{m}$$

Siendo “ I_i ” la integración de cada señal en el PS, “ P_i ” el número de protones asociados a esa señal y “ m ” el número de señales del espectro del poliestireno que se han usado (son 4).

Previamente a la polimerización, hay que eliminar el inhibidor que acompaña al estireno comercial (4-*tert*-butilcatecol). En lugar de usar el método propuesto^[5] (columna de alúmina) ya que no estaba especificado claramente, se eligió un método estándar: lavado con una disolución de NaOH (20%) y posterior secado sobre tamiz molecular en atmósfera inerte. El método de polimerización y precipitación del PS se hizo como indicaba el artículo de referencia.^[5]

Tabla 3.6	Procedimiento descrito^[5]	Procedimiento realizado
Reactivos	D1: 15 mL DTPB: 8,85 mmol (1,64 mL)	✓
Disolvente	Tolueno	✓
Tiempo	1 hora	✓
Reacción	Reflujo	✓
Tratamiento	Precipitación en metanol	✓
Caracterización	^1H -RMN	^1H -RMN, IR, DSC, TGA

Los productos han sido caracterizados y los resultados han sido los siguientes:

• **D1: estireno**

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 5,29 (dd, $J = 10,9$, 1,0 Hz, 1H), 5,80 (dd, $J = 17,6$, 1,0 Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 17,6$, 10,6 Hz, 1H), 7,23-7,35 (m, 1H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 2H).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 113,8, 126,3, 127,9, 128,6, 136,9, 137,6.

• **D2: poliestireno**

n_{PS} teórico:^[5] 10,8; n_{PS} obtenido: 10 // M_n teórica:^[5] 1119,6 g/mol; M_n obtenida: 1041,5 g/mol
Rdto. obtenido: 39%.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1,23 (s, 9H), 1,43 (s ancho, 19,6H), 1,85 (s ancho, 9,7H), 6,40-6,70 (m ancho, 21,5H), 6,90-7,20 (m ancho, 34,6H).

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3026 ($\text{Csp}^2\text{-H}$), 2928 ($\text{Csp}^3\text{-H}$), 1602, 1585, 1498 ($\text{C}=\text{C}$, Ar).

Además de la caracterización por ^1H -RMN se ha realizado un experimento de DSC (Calorimetría de barrido diferencial) y un análisis termogravimétrico. Con el experimento de DSC se ha determinado el valor de la temperatura de transición vítrea (T_g), 80°C. Estos datos pueden acompañar al estudio de resonancia y ser utilizados como material adicional con los alumnos para explicar estas técnicas.

E) Introducción a los estudiantes de las aplicaciones médicas de hidrogeles reticulados utilizando materiales no tóxicos y experimentos adecuados para muchos entornos.^[6]

En esta práctica se estudia el fenómeno de gelación, muy útil entre otros campos, para fines médicos. La gelificación ocurre cuando la interacción entre partículas en una disolución aumenta significativamente (reticulación), lo que significa una pérdida de fluidez.

Se han realizado dos experimentos sencillos, y uno de ellos (el nº2) se ha completado con un análisis de los geles formados a través de SEM (microscopía electrónica de barrido). Se llevan a cabo con materiales no tóxicos.

Experimento 1:

Se basa en la reticulación de alcohol polivinílico (PVA) (E2) con bórax (E1) y posterior liberación de un colorante activada por ácido acético. En términos de medicina, el experimento puede imitar la liberación controlada de medicamentos a las células cancerosas o la liberación controlada de insulina de los parches antidiabéticos.

PVA (E2): polímero soluble en agua.

Bórax (E1): solución que reticula, “pega” las moléculas de PVA formando así una gran molécula, que puede atrapar moléculas más pequeñas en el interior; en este caso se utilizó un colorante alimentario.

Ácido acético: Rompe el enlace borato y así, la estructura reticulada, liberándose el colorante.

Las disoluciones acuosas de estas sustancias se preparan con antelación.

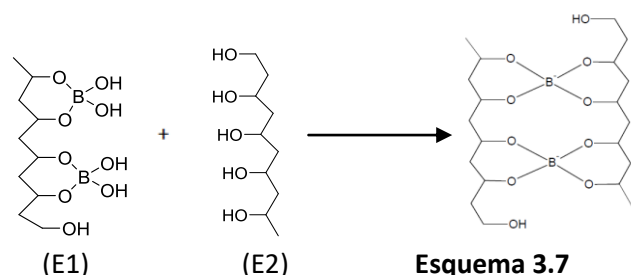


Tabla 3.7	Procedimiento descrito ^[6]	Procedimiento realizado
Reactivos	E1 (al 4%): 2 gotas E2: 20 gotas 1 gota de colorante	✓
Procedimiento	Agitar 1 min. Dividir en dos y añadir agua. Añadir en una de las muestras 2,5 mL de ácido acético al 5%. Agitar y ver el efecto del ácido en el gel.	✓

Tras una primera realización del experimento, para ver cómo salía, se decidió proceder a hacer un protocolo de trabajo más detallado, realizando fotos de cada etapa para tener un control mayor de los procesos:

Vial B1: contiene PVA, bórax y colorante. Al mezclarlo todo se forma una solución con consistencia de gel (figura 3.3)

Vial B2: contiene PVA, bórax y colorante. Se mezcla y se añade agua: la solución pierde un poco de consistencia (figura 3.4) porque estamos diluyendo. A continuación se añade ácido acético, la solución queda totalmente líquida, es decir, el ácido ha roto los enlaces borato y entonces se ha producido la liberación del colorante (figura 3.5).



Figura 3.3



Figura 3.4



Figura 3.5

Experimento 2:

Consiste en el estudio de la reticulación de quitosano por iones fosfatos con la temperatura. Estaría relacionado con la función de los materiales de cicatrización para heridas.

El quitosano (figura 3.6) es un biopolímero con carga positiva a pH fisiológico debido a la protonación de los grupos aminos; cuando se reticula con los grupos fosfatos se produce un gel, pero las moléculas de agua compiten contra estos por unirse al polímero. Si se produce un aumento de temperatura, las moléculas de agua son expulsadas del polímero y esto hace que la gelificación mejore.

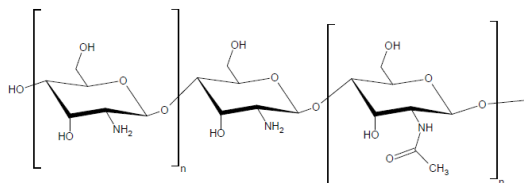


Figura 3.6: Estructura del quitosano

También en este experimento, se preparan previamente las disoluciones (la de quitosano es en ácido acético diluido, 5%)

Tabla 3.8	Procedimiento descrito ^[6]	Procedimiento realizado
Reactivos	Quitosano: 10 gotas Fosfato: 5 gotas (preparar en viales dos muestras en paralelo)	✓
Procedimiento	Agitar 3 min. 1º) Calentar una muestra con la mano (37 °C, temperatura corporal). La otra, dejarla a temperatura ambiente. 2º) Invertir los viales y analizar el resultado.	✓

Tras una primera realización del experimento, se vio que había que tener en cuenta más información que la dada por el artículo de referencia. Había que analizar el tipo de quitosano (bajo peso molecular y peso molecular medio; esto no se comentaba y sí es importante) y controlar mejor la temperatura (baño de agua a 45°C).

Se repitieron los experimentos:

Quitosano (bajo peso molecular) + Fosfato:

4 viales con quitosano y fosfato, dos de ellos con colorante (Q1 y Q3) y otros dos sin colorante (Q2 y Q4). Tras agitar, se dejaron Q1 y Q2 a temperatura ambiente (figura 3.7) y Q3 y Q4 se calentaron (15 min; 45°C a través de un baño de agua) (figura 3.8).



Figura 3.7



Figura 3.8



Figura 3.9

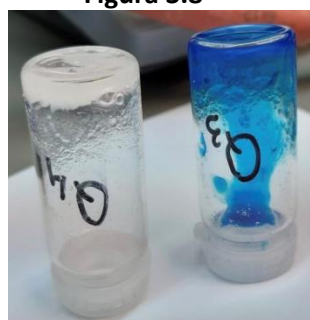


Figura 3.10

Temperatura ambiente a t=1h: observamos que Q2 gelifica antes, pero aún así al darles la vuelta se caen.

15 min a temperatura 45°C, después lo dejamos enfriar 20 min y observamos que Q4 ha gelificado por completo y en cambio Q3 no.

Tras 18 horas se observa que Q2 está más gelificado y Q4 se mantiene igual que en la figura 3.10; además la presencia de colorante perturba el proceso de gelificación.

Quitosano (peso molecular medio) + Fosfato:

4 viales con quitosano y fosfato, dos de ellos con colorante (Q5 y Q7) y otros dos sin colorante (Q6 y Q8). Tras agitar, se dejaron Q5 y Q6 a temperatura ambiente y Q7 y Q8 se calentaron (15 min; 45°C a través de un baño de agua).

Los resultados indicaron que este tipo de quitosano favorece la formación de geles, de tal manera que Q8 inmediatamente después del calentamiento ya da el test positivo de “vial invertido”.

Para completar este último experimento, se estudiaron por SEM las muestras Q6 y Q8 (sin colorante), por si el colorante hubiese distorsionado la estructura formada. La preparación y la medida de las muestras fue llevada a cabo por Martín Castillo (Departamento de Química Orgánica).

Las fotografías obtenidas se muestran en las figuras 3.11 (Q6) y 3.12 (Q8).

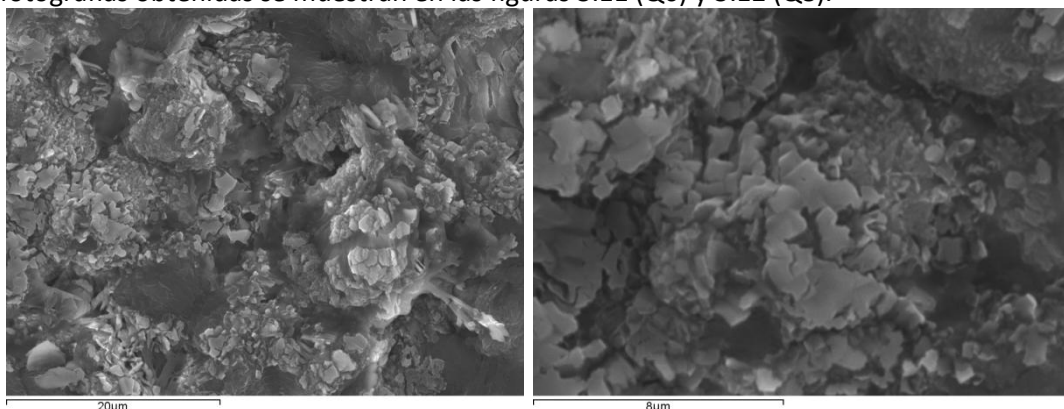


Figura 3.11 (Q6, muestra a temperatura ambiente).

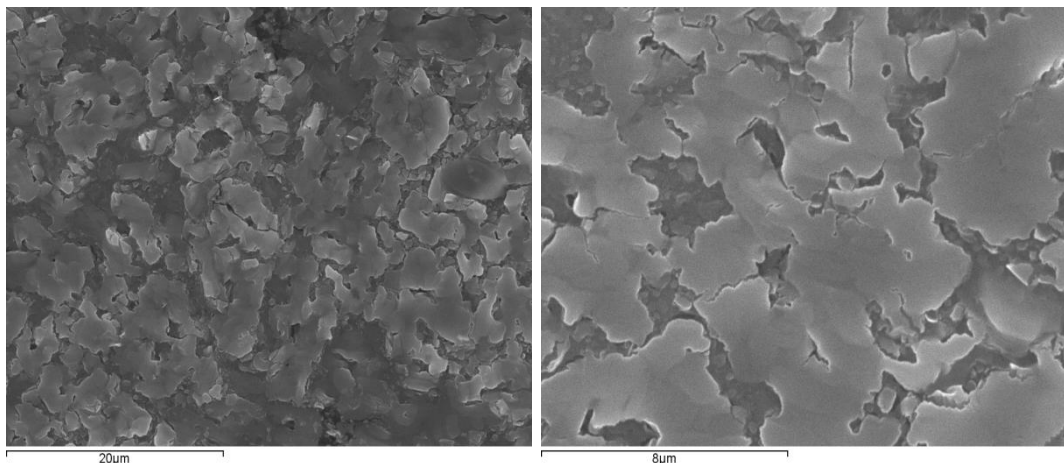


Figura 3.12 (Q8, muestra calentada a 45°C)

En Q6 se observan láminas de tamaño pequeño-mediano, fragmentadas y poco conectadas entre sí. La superficie es bastante rugosa. Para Q8 se observa una morfología similar (láminas) pero mucho mejor definida: láminas son de mayor tamaño y la superficie es muy plana y bastante homogénea a lo largo de toda la muestra, indicando que el proceso de calentamiento favorece la formación del gel.

4.ELABORACIÓN DEL

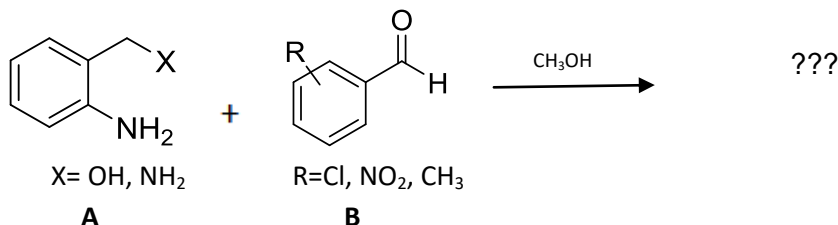
MATERIAL DOCENTE

4. ELABORACIÓN DEL MATERIAL DOCENTE:

4.1 Guion experimento A

Síntesis y caracterización de un compuesto desconocido.

Reacción:



MATERIAL	REACTIVOS/ DISOLVENTES
<ul style="list-style-type: none">- Matraz de 25 mL de boca ancha- Un corcho para sujetar el matraz- Agitador magnético- Un cazo- Una pipeta Pasteur- Una probeta de 10 mL- Un vaso de precipitados de 50 mL- Una fiola- Una placa filtrante- Un embudo cónico de plástico- 2 placas calefactoras- 2 erlenmeyer de 100 mL- 2 pesa sustancias o vidrios de reloj	<p>Procedimiento 1:</p> <ul style="list-style-type: none">- A: 0,40 g- B: 0,46 g- Metanol: 10 mL- Etanol (p.ebullición: 78 °C) <p>Procedimiento 2:</p> <ul style="list-style-type: none">-A: 0,40 g-B: 0,49 g-Metanol: 10 mL-Metanol/Agua (p.ebullición: 65°C)

Precauciones:

La reacción debe llevarse a cabo en vitrina. Etanol: inflamable. Metanol: inflamable y tóxico

Modo operativo:

En común para los dos procedimientos:

Una disolución de A y B en 10 mL de metanol se agita en un matraz de 25 mL durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, se evapora el disolvente.

Procedimiento 1:

El producto se recrystaliza de etanol. El sólido blanco obtenido se filtra a vacío y se lava con etanol frío. Una vez seco, se pesa y se calcula su rendimiento.

Punto de fusión del producto: 131°C y Rendimiento: 64%

Procedimiento 2:

El producto se recrystaliza de metanol y después de filtrar en caliente, se echan unas gotas de agua, precipitando el sólido amarillo anaranjado. Se filtra a vacío y se lava con metanol frío. Se pesa y se calcula el rendimiento.

Punto de fusión del producto: 106,5°C y Rendimiento: 54%

Preguntas sobre la práctica:

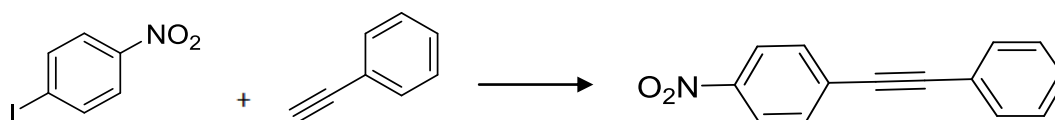
1. ¿Con qué tipo de sustituyentes crees que se dará mayor porcentaje de tautomería?
¿Por qué?
2. ¿Con qué tipo de sustituyentes crees que se dará menor porcentaje de tautomería?
¿Por qué?

3. ¿Cuál crees que es la mejor técnica espectroscópica para ver si hay mezcla de tautómeros?

4.2 Guion del experimento B:

Reacción de Sonogashira.

Reacción:



MATERIAL	REACTIVOS/ DISOLVENTES
En común: - Matraz de 25 mL de dos bocas - Un corcho para sujetar el matraz - Agitador magnético - Un refrigerante - Una cámara cromatográfica - Una columna para hacer cromatografía - Una pipeta Pasteur - Una probeta de 10 mL - Una probeta de 100 mL - Varios vasos de precipitados de 50 mL - Una placa calefactora - 4 pesa sustancias o vidrios de reloj - Un embudo de decantación - 3 erlenmeyer - Un embudo cónico de plástico	- yodo-4-nitrobenceno: 1 mmol - fenilacetileno: 1,2 mmol - NaOH: 2 mmol - Pd(OAc) ₂ : 5 mg - Sílice: 60 g - H ₂ O: 3 mL - Acetona: 3,8 mL

Precauciones:

La reacción debe llevarse a cabo en vitrina. Fenilacetileno: inflamable, crea irritación cutánea y ocular, peligro de aspiración. NaOH: corrosivo.

Procedimiento:

En un matraz de dos bocas se añaden en este orden los siguientes reactivos: NaOH, Pd(OAc)₂, agua y acetona, y se deja agitar durante 5 min a temperatura ambiente. Después se añade yodo-4-nitrobenceno y fenilacetileno, y la reacción se calienta a 60°C. (Se sigue por CCF, eluyente: 30% de diclorometano, 70% hexano). Terminada la reacción, el producto se extrae en acetato de etilo (3x15 mL), se seca con sulfato de magnesio y se evapora junto con un par de puntas de espátula de sílice, preparando la muestra para la cromatografía en columna (eluyente: 98% hexano 2% acetato de etilo). Se analizan las fracciones por CCF y las que contengan el producto deseado se evaporan.

Rendimiento: 43% y Punto de fusión: 127.5°C

Preguntas sobre la práctica:

1. ¿Qué producto crees que tendrá mayor R_f en la CCF que se realiza a los 30 minutos, el producto de partida o el producto final? ¿Por qué?
2. ¿Qué señales características crees que aparecerán en el espectro de ¹H-RMN del producto final?

4.3 Guion del experimento C:

Derivados de calixareno: Estudios por resonancia

El derivado tetraéter ha sido sintetizado previamente y está disponible en el laboratorio para los alumnos.

Preparación de muestras de RMN:

Secar previamente el cloroformo deuterado sobre matices moleculares.

Preparar un tubo de RMN con el producto de partida (C1) en cloroformo deuterado seco.

Preparar la mezcla acetonitrilo deuterado / cloroformo deuterado en proporción 1:1 para la realización de tres tubos de RMN:

-10 mg de producto final (C2) en 0,55 mL de la mezcla deuterada. Hacer ^1H y ^{13}C .

-10 mg de producto final (C2) en 0,55 mL de la mezcla deuterada. Añadir KI hasta que la disolución quede saturada, filtrar y preparar el tubo.

-10 mg de producto final (C2) en 0,55 mL de la mezcla deuterada. Añadir NaI hasta que la disolución quede saturada, filtrar y preparar el tubo. Hacer ^1H y ^{13}C .

Llevar a cabo los experimentos y analizar los espectros.

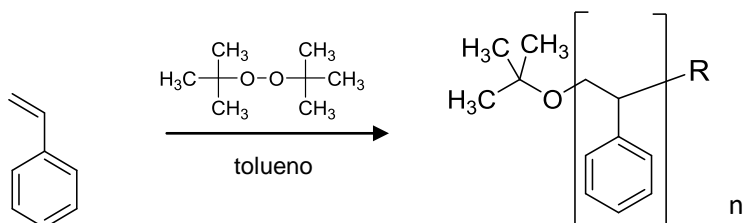
Preguntas sobre la práctica:

1. ¿Por qué el terc-butilcalixareno tiene forma de cono?
2. ¿Con que catión crees que se acomplejará mejor el calixareno?
3. ¿Qué diferencias crees que se observaran en el ^1H -RMN de el calixareno acomplejado con sodio y con potasio?

4.4 Guion del experimento D.

Síntesis de poliestireno y determinación del peso molecular mediante análisis de grupos terminales por ^1H -RMN.

Reacción:



MATERIAL	REACTIVOS/ DISOLVENTES
<ul style="list-style-type: none">- Matraz de 25 mL de dos bocas-Un corcho para sujetar el matraz- Agitador magnético- Un refrigerante- Un embudo de decantación- Una probeta de 10 mL- Una pipeta Pasteur- 3 erlenmeyers- Una placa calefactora- Una fiola- Una placa filtrante- 3 pesa sustancias o vidrios de reloj	<p>Estireno: 15 mL DTPB: 8, 89 mmol (0, 79 g/mL) NaOH 20% : 10 g Tolueno: 12 mL Metanol: 180 mL</p>

Precauciones:

La reacción debe llevarse a cabo en vitrina. Tolueno: Altamente inflamable, irritante para la piel y los ojos y dañino si se inhala. Estireno: Inflamable. DTPB: Inflamable.

Procedimiento:

Eliminación del inhibidor: Se lava el estireno con 3x 15 mL de NaOH 20% y 3x 15 mL de H₂O. La fase orgánica se vierte en un matraz con tamices moleculares activados (decapador) y se desoxigena con Argón.

Polimerización: se añade DTPB y tolueno y se calienta a reflujo durante una hora. Una vez terminada la reacción, se precipita el poliestireno, añadiéndolo sobre metanol frío con agitación. Se filtra a vacío y se lava con metanol. Se deja secar.

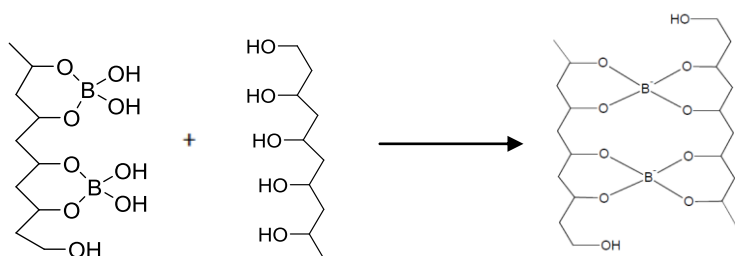
Preguntas sobre la práctica:

1. ¿En qué etapa y cómo se produce la liberación del inhibidor?
2. Calcular el peso molecular promedio con el espectro de ¹H-RMN.

4.5 Guion del experimento E.

Preparación de hidrogeles.

Experimento 1:



MATERIAL	REACTIVOS/ DISOLVENTES
-2 tubos clip -Una espátula -3 pipetas pasteur	4% PVA (40 g en 1L de agua a 70°C una noche): 20 gotas 4% Borax (40g en 1L de agua una noche): 2 gotas H ₂ O: 5 mL Ácido acético 0,5% (5mL en 13 mL de H ₂ O): 2,5 mL Colorante: 1 gota

Precauciones:

Realizar los experimentos en vitrina.

Ácido acético: Irritante

Procedimiento:

Se mezcla PVA, borax y colorante a temperatura ambiente. Se anota la textura de la disolución. En otro tubo clip se mezcla PVA, bórax y colorante a temperatura ambiente y después se añade agua, y se anota la diferencia. A continuación se añadimos el ácido y se observan los posibles cambios.

Experimento 2:

MATERIAL	REACTIVOS/ DISOLVENTES
-2 tubos clip -Una espátula -3 pipetas pasteur	2% Quitosano (1g en 49 mL de ácido acético 0,5% 4h): 10 gotas Solución saturada de hidrofosfato de sodio en 10 mL de agua: 5 gotas

Procedimiento:

Se preparan en 2 tubos clip la mezcla de quitosano y fosfato; uno de ellos se calienta a 45°C durante 15 minutos. Se observan los posibles cambios después de 1 hora, 3 horas y 18 horas.

Preguntas sobre la práctica:

1. ¿Cuál crees que es la función del ácido acético?
2. ¿Por qué el quitosano reticulado con fosfato se solidifica al calentar?

5.CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES:

El trabajo desarrollado en este proyecto de fin de grado me ha permitido llegar a estas conclusiones:

- Los artículos de la revista "*Journal of Chemical Education*" de la ACS son adecuados para la búsqueda y selección de experimentos que se puedan desarrollar en sesiones prácticas de laboratorio o como material complementario para seminarios.
- Siempre es conveniente examinar previamente los experimentos antes de ponerlos en práctica para comprobar su adecuación y si es necesario, adaptarlos. En general, todos los seleccionados han necesitado una puesta a punto y algunas modificaciones para obtener mejores resultados.
- La adecuación de los experimentos a los objetivos establecidos y a los conocimientos de los estudiantes a los que van dirigidos requiere un trabajo tanto experimental como de interpretación de espectros para después poder redactar los guiones.
- Los experimentos seleccionados en este Trabajo de Fin de Grado están listos para ser propuestos y llevados a cabo en las diferentes asignaturas relacionadas con la Química Orgánica mencionadas en el apartado de introducción.
- Una vez finalizado este trabajo, aprecio y valoro mucho más todo el trabajo que hay detrás de cada sesión de laboratorio ya que conlleva mucho tiempo y esfuerzo.

6. REFERENCIAS

BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- [1] Minguillón Mancebón, S. *Diseño y desarrollo de sesiones de laboratorio para estudiantes del Grado en Química: Una visión diferente del laboratorio de Química Orgánica*, Trabajo Fin de Grado en Química, julio 2017, Universidad de Zaragoza.
- [2] Bendorf, H. D.; Vebrosky, E. N.; Eck, B. J. Synthesis and Characterization of 1,4-Dihydro-3,1-benzoxazines and 1,2,3,4-Tetrahydroquinazolines: An Unknown Structure Determination Experiment. *J. Chem. Educ.* **2016**, *93*, 1637–1641.
- [3] Ong, J.-Y.; Chan, S.-C.; Hoang, T.-G. Empowering Students To Design and Evaluate Synthesis Procedures: A Sonogashira Coupling Project for Advanced Teaching Lab. *J. Chem. Educ.* **2018**, *95*, 1078–1081.
- [4] Debbert, S. L.; Hoh, B. D.; Dulak, D. J. Synthesis and Characterization of Calixarene Tetraethers: An Exercise in Supramolecular Chemistry for the Undergraduate Organic Laboratory. *J. Chem. Educ.* **2016**, *93*, 372–375.
- [5] Wackerly, J. W.; Dunne, J. F. Synthesis of Polystyrene and Molecular Weight Determination by ¹H NMR End-Group Analysis. *J. Chem. Educ.* **2017**, *94*, 1790–1793.
- [6] Sereda, G.; Hawkins, B. Introducing Students to the Medical Applications of Cross-Linked Hydrogels Using Nontoxic Materials and Experiments Suitable for Many Settings. *J. Chem. Educ.* **2018**, *95*, 2068–2070.
- [7] a) Fülöp, F.; Pihlaja, K.; Mattinen, J.; Bernáth, G. Ring-Chain Tautomerism in 1,3-Oxazines. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3821–3825; b) Coşkun, N.; Cetin, M. Synthesis of 2-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-1-ols and their conversion to 7-aryl-9H-6-oxa-5,8-diaza-benzocycloheptenes. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8973–8975.
- [8] Sinkkonen, J.; Zelenin, K. N.; Potapov, A.-K. A.; Lagoda, I. V.; Alekseyev, V. V.; Pihlaja, K. Ring-chain tautomerism in 2-substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinazolines. A ¹H, ¹³C and ¹⁵N NMR study. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1939–1950.
- [9] Goodwin, T. E.; Hurst, E. M.; Ross, A. S. A Multistep Synthesis of 4-Nitro-1-ethynylbenzene Involving Palladium Catalysis, Conformational Analysis, Acetal Hydrolysis, and Oxidative Decarbonylation. *J. Chem. Educ.* **1999**, *76*, 74–75.
- [10] Shi, S.; Zhang, Y. Palladium-Catalyzed Copper-Free Sonogashira Coupling Reaction in Water and Acetone. *Synlett* **2007**, *12*, 1843–1850.
- [11] Zhao, H.; Wang, Y.; Sha, J.; Sheng, S.; Cai, M. MCM-41-supported bidentate phosphine palladium(0) complex as an efficient catalyst for the heterogeneous Stille reaction. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7517–7523.
- [12] Bitter, I.; Grün, A.; Ágai, B.; Tóke, L. An Easy Access to Tetra-O-Alkylated Calix[4]arenes of Cone Conformation. *Tetrahedron* **1995**, *28*, 7835–7840.